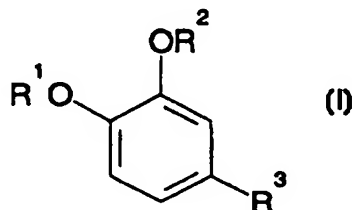


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 207/26, 207/38, 307/58, 211/86, 211/76, A61K 31/40, 31/445, 31/34</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/25312</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>17. Juli 1997 (17.07.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE97/00058</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>10. Januar 1997 (10.01.97)</b>  (30) Prioritätsdaten: <b>196 01 938.9      12. Januar 1996 (12.01.96)      DE</b>  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>SCHMIECHEN, Ralph [DE/DE]; Bayernring 27, D-12101 Berlin (DE). LAURENT, Henry [DE/DE]; Glambeker Weg 21, D-13467 Berlin (DE). ESPERLING, Peter [DE/DE]; Furkastrasse 15c, D-12107 Berlin (DE). HAMP, Kurt [DE/DE]; Gloedenpfad 4, D-13627 Berlin (DE). BREITKOPF, Alfred [DE/DE]; Gardeschützenweg 5, D-12203 Berlin (DE). SKÖTSCH, Carlo [DE/DE]; Beatestrasse 28c, D-13505 Berlin (DE). SCHNEIDER, Herbert [DE/DE]; Duisburger Strasse 20, D-10707 Berlin (DE). WACHTEL, Helmut [DE/DE]; Suarezstrasse 22, D-14057 Berlin (DE).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: <b>NEW ROLIPRAM DERIVATIVES AS cAMP-PDE IV INHIBITORS</b> (54) Bezeichnung: <b>NEUE ROLIPRAM DERIVATE ALS cAMP-PDE IV-INHIBITOREN</b> (57) Abstract Described are compounds of the formula (I), their preparation and their use in drugs. (57) Zusammenfassung Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.			



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

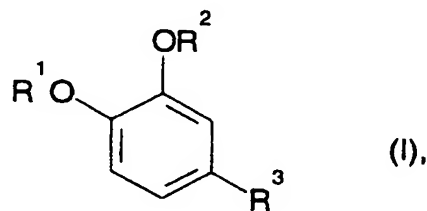
## NEUE ROLIPRAM DERIVATE ALS cAMP-PDE IV-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß selektive Inhibitoren der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase IV (cAMP-PDE IV-Inhibitor) pharmakologische Eigenschaften besitzen, auf Grund derer sie geeignete Wirkstoffe in Arzneimittelzubereitungen darstellen. Eine der bekanntesten Verbindungen der Inhibitoren der cAMP-PDE-IV ist Rolipram (4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidinon, USP 4.194.926. Um die Wirksamkeit von Rolipram zu verbessern, wurden zahlreiche Modifizierungen am Molekül vorgenommen, ohne jedoch die gewünschte Wirkungssteigerung zu erzielen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I sehr potente selektive cAMP-PDE IV-Inhibitoren darstellen, die metabolisch sehr stabil sind. Da die neuen Verbindungen, die von Inhibitoren der PDE-IV bekannten Eigenschaften zeigen, wie beispielsweise Beeinflussung der zentralen Neurotransmission, Relaxation der glatten Muskelzellen und Inhibition der TNF-Produktion und gleichzeitig eine verlängerte Wirkdauer aufweisen, sind sie als Arzneimittel vorteilhafter als Rolipram.

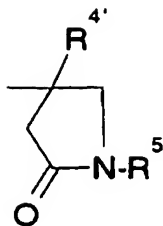
Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I



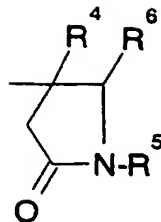
worin

R¹ C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

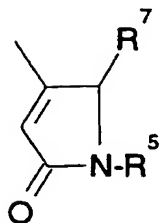
R² C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>7-8</sub>-Bicycloalkyl, ein Heterocyclus oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit einem oder mehreren Halogenen, Hydroxy, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl oder einer gegebenenfalls mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituierten Aminogruppe substituiert ist,

R<sup>3</sup>

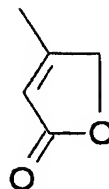
(a)



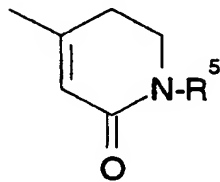
(b)



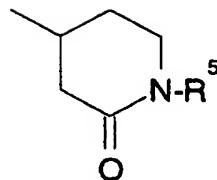
(c)



(d)



(e)



(f)

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,R<sup>4'</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl,R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkanoyl, Benzoyl, Benzyl, Mesyl, Phenyl, Benzethyl,R<sup>6</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy,R<sup>7</sup> Wasserstoff, Hydroxy und

deren Isomere und Gemische derselben.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren erhalten und umfassen auch die racemisch diastereomeren Gemische sowie die einzelnen optischen Isomeren.

Alkyl bedeutet jeweils geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Methyl-butyl, 2,2-Dimethylpropyl und Hexyl.

Alkenyl bedeutet beispielsweise 1-Propenyl, 2-Propenyl oder 3-Methyl-2-propenyl.

Unter Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Der Ausdruck "Heterocyclus" umfaßt einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus mit einem Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom wie beispielsweise 2- und 3-Tetrahydropyranyl, 2- und 3-Tetrahydrofuranyl, Dihydropyranyl, Pyrrolidiny, Pyrroliny, Piperidiny sowie N-Alkyl-Pyrrolidiny und N-Alkyl-Piperidiny worin der Alkylrest 1-4 Kohlenstoffatome enthält. Ebenso umfaßt werden Heterocyclen mit mehr als einem Heteroatom wie Morphin, Piperazin und N-Alkyl-Piperazin.

Unter Halogen ist Chlor, Fluor, Brom und Jod zu verstehen.

Als Bicycloalkyle kommen beispielsweise Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, Bicyclo[2.2.2]oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]oct-3-yl in Betracht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin  $R^5$  Wasserstoff ist. Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen mit  $R^2$  in der Bedeutung  $C_{1-6}$ -Alkyl und  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl.

Die neuen Verbindungen der Formel I und deren Isomere sind Inhibitoren der Phosphodiesterase IV und beeinflussen über den gezielten Eingriff in den cAMP-Metabolismus die Signalfunktion dieses bedeutenden intrazellulären Transmitters, welcher das molekulare Substrat des Informationstransfers bei einer Vielfalt biochemischer Reaktionen darstellt.

Die Verbindungen der Formel I und deren Isomere sind auch TNF-Inhibitoren und beeinflussen Erkrankungen, die durch Stimulation von TNF ausgelöst werden und Erkrankungen, bei denen durch TNF andere Cytokine wie beispielsweise IL-1 oder IL-6 beeinflusst werden. Solche Erkrankungen sind beispielsweise inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Knochenresorptionserkrankungen und Infektionserkrankungen.

Unter TNF ist sowohl TNF- $\alpha$  als auch TNF- $\beta$  zu verstehen, die beide durch die Verbindungen der Formel I antagonisiert werden. Bevorzugt wird TNF- $\alpha$  inhibiert.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, das zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen in Lebewesen verwendet wird, die durch Suppression von cAMP bzw. durch Stimulation von TNF ausgelöst werden. Als Erkrankungen, die durch excessive oder unregulierte TNF-Stimulation bzw. Inhibition von PDE IV beeinflusst werden, sind beispielsweise allergische und inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, cerebrale Erkrankungen, pulmonare Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Knochenresorptionserkrankungen bekannt wie Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Gicht, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Gramnegative Sepsis, Toxisches Schocksyndrom, ARDS (Akutes Atemnotsyndrom), Pulmonare Sarkoidose, Asthma, chronische Bronchitis, Allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Fibrose einschließlich cystischer Fibrose und Atherosklerose, Pyresis, Schmerzen, Glomerulonephritis, Silikose, Kachexie, Colitis ulcerosa, Colitis granulomatosa, Morbus Crohn, Osteoporose, Organschädigung nach Reperfusion.

Ferner sind die Verbindungen geeignet zur Behandlung infektiöser Erkrankungen wie viralen Infektionen mit zum Beispiel HIV-, Borna-, Epstein-, Barr-, Masern-, Arboviren-Erregern speziell des zentralen Nervensystems, parasitären Infektionen wie z.B. cerebraler Malaria, Fieber, Myalgie, HIV, AIDS, Cachexie und Rinderwahnsinn. Andere Erkrankungen, die mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden können, sind Multiple Sklerose, Lepra, Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Leukämie, Panencephalitis, cerebrale Störungen wie Depression, Senile Demenz, Multiinfarkt, Demenz und Schlaganfall. Die Verbindungen der Formel I können auch zur Behandlung inflammatorischer Hauterkrankungen eingesetzt werden wie beispielsweise Psoriasis, Urticaria, Atopische Dermatitis, Allergische Rhinitis, Kontaktdermatitis, Rheumatische Arthritis, Lupus Ery thematosus, Sonnenbrand, Ekzem.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I in den bekannten Indikationen kann durch entsprechende pharmakologische Tests gezeigt werden. Bei Verbindungen der Formel I, die ein asymmetrisches Zentrum besitzen, ist die biologische Aktivität oft bei einem der Stereoisomeren größer.

Die Mittel werden nach üblichen Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw.. Gegebenenfalls können darüberhinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze, Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie z. B. Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie z. B. als Saft, dem gegebenenfalls Süßstoff beigefügt wird.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet oder auch implantierte Minipumpen mit verzögerter Wirkstoff-freigabe.

Das pharmazeutische Erzeugnis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosierungen z. B. 2, 3 oder 4 mal pro Tag verabreicht werden oder durch eine osmotische Pumpe, die eine kontinuierliche Applikation ermöglichen. Die Wirkstoffe können gleichzeitig in einer einzigen oder getrennten Dosierung oder zu unterschiedlichen Zeiten beispielsweise abwechselnd verabreicht werden.

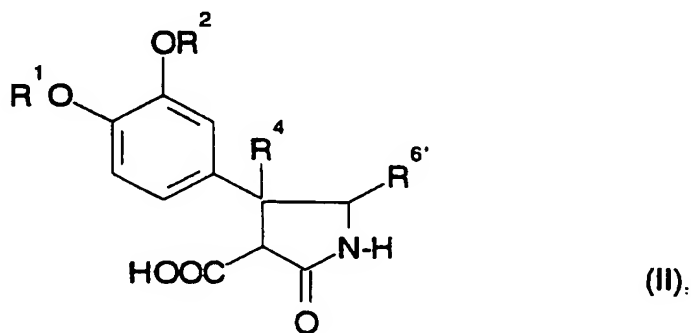
Für die topische Applikation werden die Wirkstoffe in konventioneller Weise unter Verwendung konventioneller Emulgatoren und Hilfsstoffe verarbeitet.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,001 - 100 mg, vorzugsweise 0,01 - 40 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

Die Verbindungen der Formel I werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt oder geeignet sind. Dabei kann man auch von bekannten und hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Gegenstand der Erfindung ist daher das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Isomere.

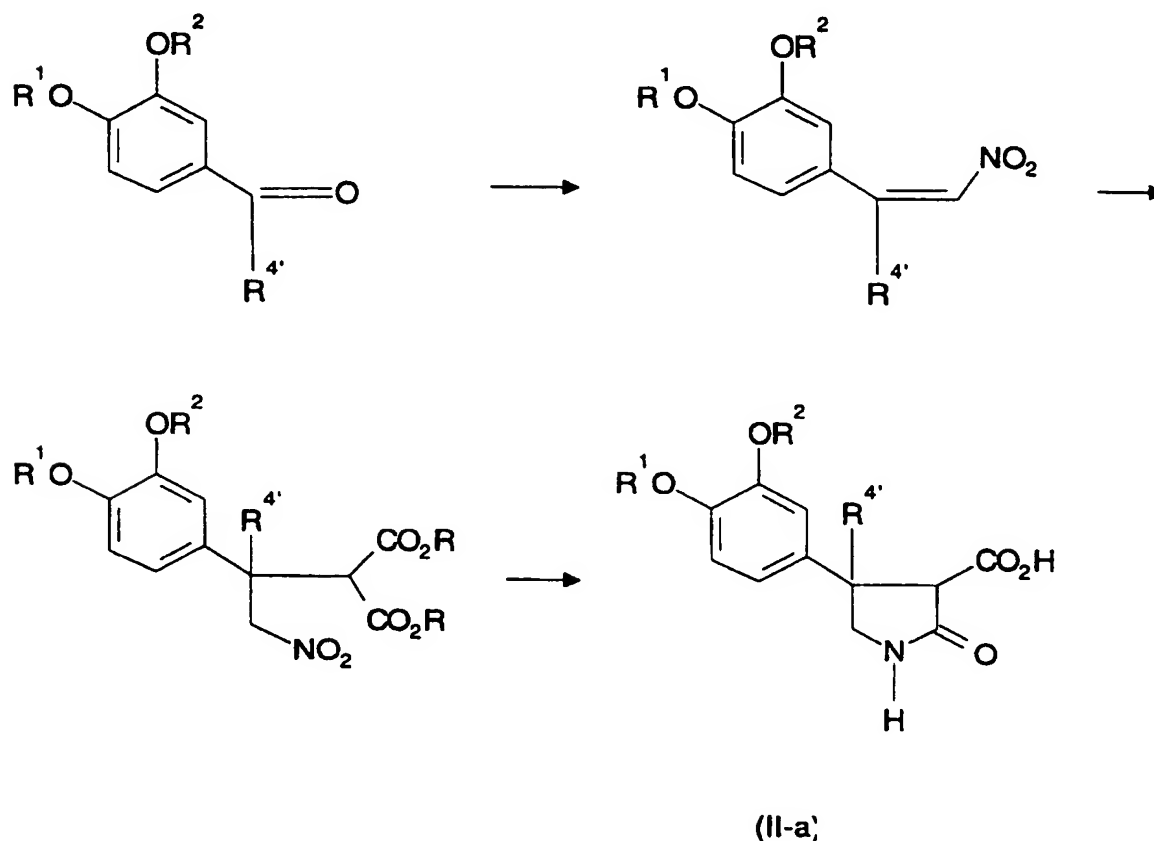
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-a und I-b ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II





worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  die obige Bedeutung haben und  $R^6$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, decarboxyliert. Die Decarboxylierung erfolgt thermisch durch Erhitzen auf bis zu 180 °C, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Kohlenwasserstoffen.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia über die Ausgangsstoffe IIa gelingt nicht nach den aus USP 4.193.626 und USP 4.153.713 bekannten Synthesen sondern nach dem nachfolgenden Schema:



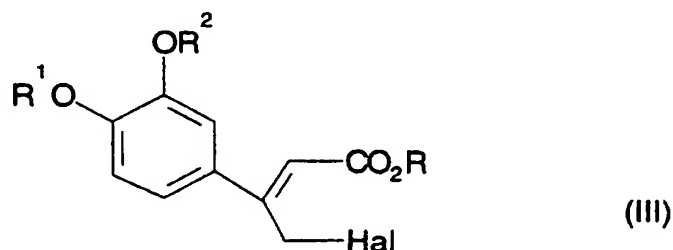
Hierbei wird das Keton in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen, cyclischen oder acyclischen Ethern oder Kohlenwasserstoffen wie beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Toluol in Gegenwart von organischen Basen wie zum Beispiel Triethylamin mit Nitromethan umgesetzt. Die Kondensation wird unter Druck vorgenommen. Das so erhaltene 2-Nitro-ethanolderivat wird in üblicher Weise in Gegenwart von p-Toluolsulfon-säure dehydratisiert. Die sich anschließende Umsetzung des Nitrostyrolderivates mit einem Di-( $C_{1-5}$ )-Alkyl-malonester wird in Gegenwart von Basen wie Alkalialkoholaten entweder bei Raumtemperatur oder unter Druck durchgeführt.

Die Cyclisierung zum entsprechenden Lactam gelingt reduktiv mit Raney-Nickel in inerten Lösungsmitteln wie cyclischen Ethern, Alkoholen und Gemischen derselben. Vorteilhaft für die Umsetzung ist erhöhter  $H_2$ -Druck und erhöhte Temperatur. Die Verseifung der Estergruppe erfolgt basisch, indem man bei erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches mit Alkalihydroxiden in wässrigen Lösungsmitteln wie Alkoholen oder cyclischen Ethern hydrolysiert.

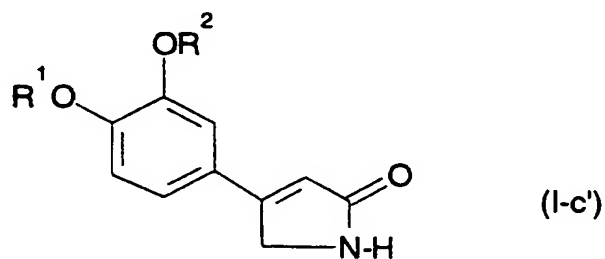
Zweckmäßigerweise werden alle Umsetzungen unter Inertgas durchgeführt.

Die Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel II, worin  $R^6$   $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, erfolgt analog dem Schema 1, indem man das Keton bzw. den Aldehyd mit Nitroethan umsetzt und wie oben beschrieben aufarbeitet.

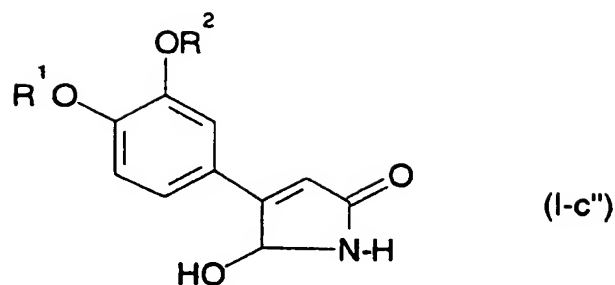
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin  $R^3$  den Heterocyclus (c) bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III



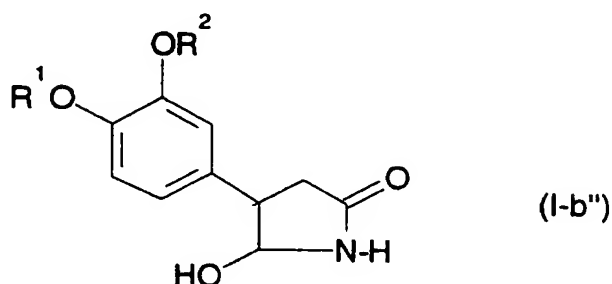
worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben,  $R$   $C_{1-5}$ -Alkyl und Hal Halogen bedeutet, mit Ammoniak cyclisiert zu einer Verbindung der Formel I-c'



und diese gewünschtenfalls anschließend hydroxyliert zu einer Verbindung der Formel I-c''



und diese anschließend gewünschtenfalls hydriert zu einer Verbindung der Formel I-b''

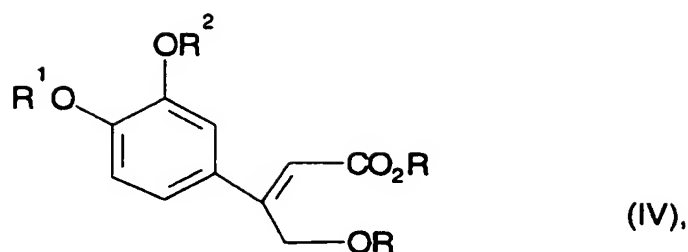


Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel III erfolgt, indem man das Halogenderivat, insbesondere das Bromid oder Jodid, mit Ammoniak in protischen Lösungsmitteln wie Alkoholen umsetzt. Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen von 0 °C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Hydroxylierung kann in Gegenwart von Cu(I)- und Cu-(II)-halogeniden, wie Bromiden, in wässrigen Lösungsmittelgemischen, wie zum Beispiel Dimethylformamid/Wasser durch Einleiten von Luft vorgenommen werden.

Die Hydrierung zu Verbindungen der Formel I-b'' erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur. Als Katalysatoren sind Edelmetallkatalysatoren wie Platin, Palladium oder Pd/BaSO<sub>4</sub> geeignet.

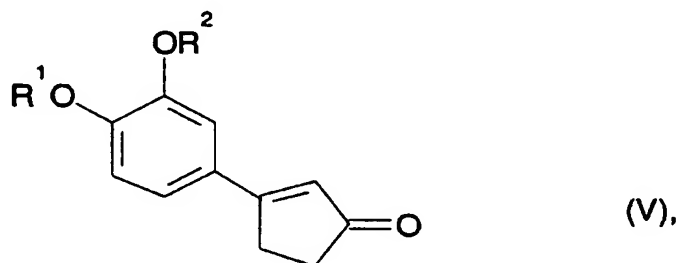
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R<sup>3</sup> den Heterocyclus (d) bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IV



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben und R jeweils C<sub>1-5</sub>-Alkyl ist, intramolekular kondensiert zu einer Verbindung der Formel I-d.

Die Kondensation zum Lacton der Formel I-d gelingt, indem man die Verbindung der Formel IV in inerten Lösungsmitteln wie zum Beispiel hochsiedenden Kohlenwasserstoffen mit p-Toluolsulfonsäure erhitzt.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-e und I-f ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel V



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, mit Hydroxylaminen zu einer Verbindung der Formel I-e umlagert und diese gewünschtenfalls anschließend hydriert zu einer Verbindung der Formel I-f.

Das intermediär gebildete Oxim kann beispielsweise mit O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten oder aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Raumtemperatur erhalten werden. Die Umlagerung tritt in Gegenwart von Basen wie beispielsweise basischem Aluminiumoxid ein.

Die Reduktion der Doppelbindung kann in üblicher Weise beispielsweise in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf Trägern, in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur erfolgen.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I können gewünschtenfalls anschließend in üblicher Weise alkyliert, acyliert oder aryliert werden oder in die Isomeren getrennt werden.

Die Einführung des Substituenten  $R^5$  gelingt nach den üblichen Methoden, beispielsweise indem man das reaktive Derivat  $R^5X$ , worin X Halogen oder Tosylat bedeutet, in Gegenwart einer Base wie Alkalihydroxyd, -carbonat oder -alkoholat oder Alkalihydrid umsetzt.

Die Isomerengemische können nach den üblichen Methoden wie beispielsweise Chromatographie, Kristallisation oder Überführung in Diastereomere wie zum Beispiel Salzbildung in die Enantiomeren getrennt werden. Die Enantiomerentrennung kann auf der Endstufe oder in den Zwischenstufen erfolgen, gegebenenfalls können die Enantiomeren auch aus chiralen Intermediaten oder mit chiralen Hilfsstoffen synthetisiert werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben ist, sind diese bekannt oder analog zu bekannten oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Beispielsweise sind die Verbindungen der Formel V nach der Methode von M.J. Bestmann et al. Chem. Ber. 118, 2640-2658 [1985] zu erhalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

**Beispiel 1****4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-pyrrolidin-2-on****a) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-nitro-ethanol**

Eine Lösung von 8.0 g (34.1 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon in 8 ml Dichlormethan wird nach Zugabe von 10 ml Nitromethan sowie 8 ml Triethylamin in einem verschlossenen Polytetrafluorethylenschlauch (PTFE-Schrumpfschlauch 3/8", Schrumpfrate 4:1) in einer Hochdruckapparatur 7 Tage einem isostatischen Druck von 12 kbar ausgesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in einen 250-ml-Rundkolben überführt und das Lösemittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in 400 ml Dichlormethan aufgenommen, die Lösung wird viermal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 8.76 g wird an einer präparativen HPLC-Edelstahlsäule chromatographiert (stationäre Phase: Kromasil SIL 13 µm, mobile Phase: Hexan/Ethylacetat = 9:1, Fluß: 100 ml/min, Druck: 2.0 MPa). Man eluiert 4.93 g (62 %) Startmaterial und 3.37 g (33 % der Theorie) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-nitro-ethanol.

**b) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrol**

Eine Lösung von 2.58 g (8.73 mmol) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-nitro-ethanol in 80 ml Benzol wird mit 120 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 min langsam azeotrop destilliert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand von 2.67 g wird der Flashchromatographie an Kieselgel unterworfen (mobile Phase: 1 l Ethylacetat, danach Hexan/Ethylacetat = 9:1). Man eluiert 2.31 g (95 % der Theorie) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-4-methyl- $\beta$ -nitrostyrol als gelbes Öl (E/Z-Gemisch im Verhältnis 9:1).

**c) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1-nitromethyl-ethan-2,2-dicarbonsäure-dimethylester**

A. Eine Lösung von 562 mg Natriummethylat in 12.5 ml Methanol wird mit 2.83 ml Dimethylmalonat versetzt und 10 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wird einer Lösung von 2.08 g (7.50 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrol in 5.0 ml Methanol zugesetzt, die anschließend 1 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Zugabe von 1.25 ml konzentrierter Essigsäure wird das Reaktionsprodukt mit Wasser gefällt und in Diethylether

aufgenommen. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 2.27 g, die gemeinsam mit 1.13 g Produkt aus einem analogen Ansatz mit 1.05 g (3.78 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrol, an einer präparativen HPLC-Edelstahlsäule chromatographiert werden (stationäre Phase: Kromasil SIL 13  $\mu$ m, mobile Phase: Hexan/Ethylacetat = 9:1 und 4:1, Fluß: 100 ml/min, Druck: 0.95 MPa). Man eluiert 230 mg (7 %) Startmaterial, 1.86 g (59 % der Theorie) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- $\alpha$ -nitromethylstyrol und 1.51 g (33 % der Theorie) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1-nitromethyl-ethan-2,2-dicarbonsäure-dimethylester.

B. Eine Lösung von 1.90 g (6.85 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrol in 11.9 ml Methanol wird mit 2.45 ml Dimethylmalonat und 487 mg Natriummethylat versetzt. Das Gemisch wird in einem verschlossenen Polytetrafluorethylenschlauch (PTFE-Schrumpfschlauch 3/8", Schrumpfrate 4:1) in einer Hochdruckapparatur 18 h einem isostatischen Druck von 12 kbar ausgesetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 1.2 ml konzentrierte Essigsäure gegeben und unter Rühren 35 ml Wasser zugefügt. Das ausgefällte Produkt wird in Diethylether aufgenommen, die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 2.61 g, die an einer präparativen HPLC-Edelstahlsäule chromatographiert werden (stationäre Phase: Kromasil SIL 10  $\mu$ m, mobile Phase: Hexan/Ethylacetat = 9:1 + 4:1, Fluß: 59 ml/min, Druck: 2.77 MPa). Man eluiert 190 mg (10 %) Startmaterial sowie 1.17 g (42 % der Theorie) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1-nitromethyl-ethan-2,2-dicarbonsäure-dimethylester als Öl.

**d) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-methylester**

1.50 g (3.66 mmol) 1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1-nitromethyl-ethan-2,2-dicarbonsäure-dimethylester, gelöst in einem Gemisch aus 14 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Methanol, werden mit 300 mg Raney-Nickel (B115Z) versetzt und im Autoklaven 2 h bei einem Wasserstoffdruck von 20 bar und einer Temperatur von 70 °C hydriert (3 bar Wasserstoffaufnahme). Nach dem Abkühlen werden weitere 300 mg Raney-Nickel zugesetzt und die Reaktion wird 2.5 h bei 110 bar Wasserstoff und 90 °C gehalten (15 bar Wasserstoffaufnahme). Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat wird mit Aktivkohle versetzt, heiß abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 1.12 g (88 % der Theorie) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-methylester.

**e) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure**

Eine Lösung von 1.1 g (3.16 mmol) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-methylester in 10 ml Methanol wird unter Argon mit 180 mg Natriumhydroxid, gelöst in 2.5 ml Wasser, versetzt und sodann 2 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und zweimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird im Vakuum vom restlichen Ethylacetat befreit und nach Eiskühlung vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird in Ethylacetat aufgenommen, die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 933 mg (88 % der Theorie) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure als zähes Öl.

**f) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-pyrrolidin-2-on  
(4-Methylrolipram)**

933 mg (2.79 mmol) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure werden in einem 250-ml-Rundkolben im Ölbad langsam von Raumtemperatur auf 160 °C erhitzt. Während dieser Zeit wird der Kolben mit Argon gespült. Zwischen 117 und 155 °C beobachtet man eine deutliche Entwicklung von Kohlendioxid. Nach dem Abkühlen befinden sich im Kolben 810 mg Öl. Dieses wird an einer präparativen HPLC-Edelstahlsäule chromatographiert (stationäre Phase: Kromasil SIL 10 µm, mobile Phase: Pentan/Ethylacetat = 4:1 + 7:3 + 6:4, Fluß: 100 ml/min, Druck: 1.26 MPa). Man eluiert 740 mg kristallines Produkt. Nach dem Umkristallisieren aus Dichlormethan-Diisopropylether erhält man 488 mg (60 % der Theorie) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-pyrrolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 110.4 °C. UV:  $\epsilon_{228} = 9870$ ,  $\epsilon_{279} = 4200$ .



**Beispiel 2**4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on

- a) Natriumhydrid (4,0 g, 166 mmol) wird unter Rühren in Dimethoxyethan (160 ml) eingetragen. Bei 0 °C wird dann Phosphonoessigsäureethylester (33 ml, 166 mmol) in Dimethoxyethan (50 ml) gelöst, langsam zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird eine Lösung von (3-Cyclopentyloxy-4-methoxyaceto-phenon (15 g, 64 mmol) in Dimethoxymethan (50 ml) zugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) auf 80 °C erwärmt (ca. 6 Stunden). Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Siccon getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergibt nach der Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid 16 g 3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-but-2-en-säureethylester (82 % der Theorie) als Öl.
- b) Der 3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-butensäure-ethylester (15 g, 49 mmol) wird in Tetrachlorkohlenstoff (200 ml) mit Bromsuccinimid (9,2 g, 52 mmol) und Azobisisobutyronitril (0,2g, 12 mmol) 2,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Siccon getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand mit Methylenchlorid an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 11,5 g des Bromesters als farbloses Öl (61,2 % der Theorie).
- c) 4-Brom-3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-buten-2-säureethylester (10 g, 26 mmol) werden in bei 0 °C mit Ammoniak gesättigten Ethanol gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird zwischen Essigester/Wasser verteilt, die Essigesterphase mit Siccon getrocknet und eingedampft. Man erhält das 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)- $\Delta^3$ pyrrolin-2-on (4,83 g, 68% der Theorie), Schmelzpunkt 201 - 203 °C.

**Beispiel 3**4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on

4-(4-Methoxy-3cyclopentyloxy-phenyl)- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on (5 g, 18,3 mmol) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit einer Lösung von Kupfer-(I)-bromid (1,5 g) in Wasser

(100 ml) versetzt und unter Durchleiten von Luft 5 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Man filtriert, dampft die Lösungsmittel ab, verteilt den Rückstand zwischen Essigester/Wasser, wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet mit Siccon und engt ein. Der feste Rückstand gibt nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Aceton (3:1) das gewünschte 5-Hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on mit dem Schmelzpunkt 215-217 ° (2,1 g, 39,7 % der Theorie).

#### Beispiel 4

##### 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolidin-2-on

Das 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on (2,6g, 9,5 ml) wird in Ethanol in Gegenwart von Pd/BaSO<sub>4</sub> bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man ein kristallines Gemisch der cis- und trans-Verbindung (~2:1). Durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid : Ethanol (10:1) erhält man 0,9 g der cis-Verbindung (aus Ethylacetat, Schmelzpunkt 143 - 146 °C, 34,4 %) und 0,5 g der trans-Verbindung (aus Ethylacetat, Schmelzpunkt 151 - 153 °C, 9,1%) sowie 0,4 g einer Mischfraktion (15,3 %) von 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolidin-2-on.

#### Beispiel 5

##### a) 3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-4-ethoxy-buten-2-carbonsäure-ethylester

4-Brom-3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-buten-2-carbonsäure-ethylester (7,66 g, 20 mmol) wird in 90 proz. Ethanol (55 ml) gelöst und nach Zugabe von Kaliumhydroxid (1,2 g, 21,4 mmol) 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dampft ein und erhält durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Aceton/Methylenchlorid 1:1 die Titelverbindung als farbloses Öl (2,8g, 40,2%).

##### b) 3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-buten(2)-4-olid

3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-4-ethoxy-buten-2-säureethylester (700 mg, 2 mmol) werden in Xylol (20 ml) mit p-Toluolsulfonsäure-hydrat (100 mg) 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Siccon getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan - Essigester 1:1

chromatographiert. Die Hauptfraktionen werden eingedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester - Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (130 mg, 23,7%) mit dem Schmelzpunkt 132° C.

#### Beispiel 6

##### 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-pyridin[1H]-2-on

3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy)-phenyl-cyclopenten-2-on (544 mg, 1,4 mmol) und O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin (Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, Synthesis 1977, 1) (500 mg, 2,3 mmol) werden in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in wenig Toluol gelöst, auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (30 g) aufgezogen und mit Methanol eluiert. Beim Einengen des Eluats kristallisiert das nicht umgelagerte Mesitylen-sulfonyloxim (400 mg) aus. Man filtriert, dampft die Mutterlauge ein und chromatographiert an Kieselgel/Aceton-Methylenchlorid (1:1). Man erhält 93 mg (59 %) der Titelverbindung, Schmelzpunkt 99 °C.

#### Beispiel 7

##### 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-piperidin-2-on

4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydropyridin[1H]-2-on (60 mg, 0,2 mmol) werden in Ethanol (10 ml) in Gegenwart von 10 mg Palladium-Kohle (10 mg) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und engt das Filtrat ein. Beim Kühlen kristallisiert das Piperidon aus (40 mg : 69%), Schmelzpunkt 140-142°.

#### Beispiel 8

##### 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-pyrrolidin-2-on

a) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-benzaldehyd (429,5 g; 1,95 mmol) werden in Essigsäure (840 ml) gelöst und nach Zugabe von Ammoniumacetat (73 g) und Nitroethan (420 ml; 5,9 mmol) bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) (ca. 6 Stunden) auf 95 °C erwärmt. Man verdünnt mit Wasser (4 l) und nimmt das ausgeschiedene Öl in Methylenchlorid (2 + 0,5 l) auf. Die Methylenchloridphasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, 30 Minuten mit Natriumsulfat

und Kohle gerührt, abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Der entstandene Kristallbrei wird mit Ethanol : Wasser (2:1; 1,6 l) 1 Stunde ausgerührt, abgesaugt und mit Ethanol - Wasser (2:1; 420 ml) gewaschen. Man erhält 262 g der Titelverbindung (48 % der Theorie). Schmelzpunkt nach dem Umkristallisieren aus Essigsäure 82 - 84 °.

b) Natriummethylat (47 g; 1,12 mmol) wird in Methanol (1,2 l) gelöst, und unter Rühren und Kühlung auf 15 °C werden Malonsäuredimethylester (91 ml; 0,77M) und (3-Cyclopentyloxy-4-methoxy)-1-methyl-nitrostyrol (200 g; 0,72M) zugegeben. Nach 15 Minuten wird die klare Lösung vorsichtig unter Kühlen mit Essigsäure (120 ml) versetzt, wobei Kristallisation erfolgt. Man verdünnt mit Wasser (2,3 l) und saugt nach 1 Stunde ab. Das Kristallisat wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 293,3 g (99 % der Theorie), Schmelzpunkt 110 - 111 °C.

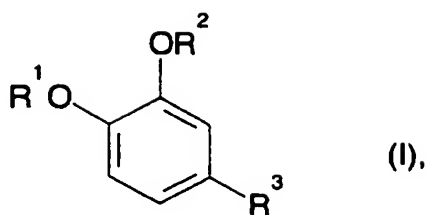
c) 2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-nitro-butan-1,1-dicarbonsäuredimethylester 90 g; 0,22 mmol) werden in Tetrahydrofuran/Methanol (7:3, 450 ml) in Gegenwart von Raney-Nickel (18 g) bei 60 °C und 20 bar bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator, wäscht mit Tetrahydrofuran/Methanol (7:3) und engt auf 60 ml ein. Nach dem Verdünnen mit Methyl-t-butylether (270 ml) wird auf ca. 60 ml eingeeengt und dieser Vorgang wiederholt. Beim Kühlen auf 15 °C kristallisiert das Produkt aus. (44,1 g; 53,5 %), Schmelzpunkt 164 - 166 °C.

d) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-pyrrolidin-2-on-carbonsäuremethylester-1 (38,2 g; 0,11M) werden in Methanol (245 ml) suspendiert und nach Zusatz von Natriumhydroxid (6,4 g; 0,16 mmol) gelöst in Wasser (160 ml) 2 Stunden unter Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die wässrige Phase wird unter Kühlen mit Essigsäure angesäuert, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man die Carbonsäure (34,3 g, 98 % der Theorie), Schmelzpunkt 114 - 119 °C.

e) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-pyrrolidin-2-on-3-carbonsäure (24,6 g; 0,074 mmol) werden bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung unter Rühren auf 180 °C erhitzt. Man hält anschließend noch 30 Minuten bei 180 °C, kühlt ab und löst in 380 ml Essigester unter Erhitzen und Zugabe von Aktivkohle. Die heiß filtrierte Lösung wird auf 1/3 des Volumens eingeeengt und unter Rühren auf -5 °C gekühlt. Man saugt den Kristallbrei ab und erhält 14,2 g 5-Methyl-Rolipram (66 % der Theorie) mit dem Schmelzpunkt 129 - 130 °C.

# **Patentansprüche**

## **1.) Verbindungen der Formel I**

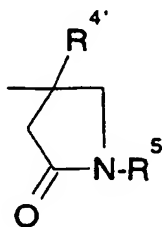


worin

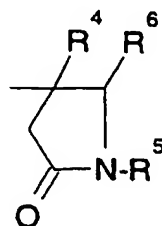
$R^1$   $C_{1-4}$ -Alkyl,

$R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-2}$ -alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{7-8}$ -Bicycloalkyl, ein Heterocyclus oder  $C_{1-6}$ -Alkyl, das mit einem oder mehreren Halogenen, Hydroxy, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl oder einer gegebenenfalls mit  $C_{1-4}$ -Alkyl substituierten Aminogruppe substituiert ist,

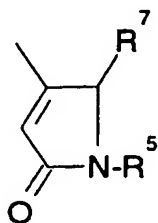
$R^3$



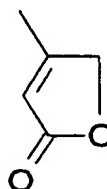
(a)



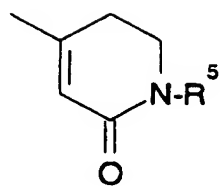
(b)



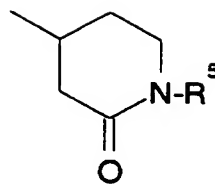
(c)



(d)



(e)



(f)

$R^4$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl,

$R^{4'}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,

$R^5$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkanoyl, Benzoyl, Benzyl, Mesyl, Phenyl, Benzethyl,

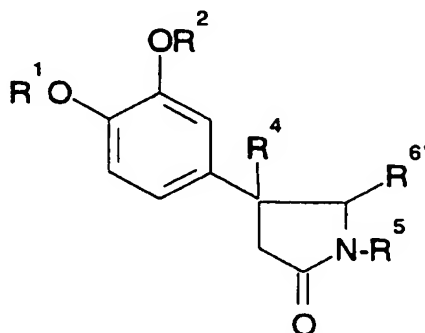
$R^6$   $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy,

$R^7$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten und

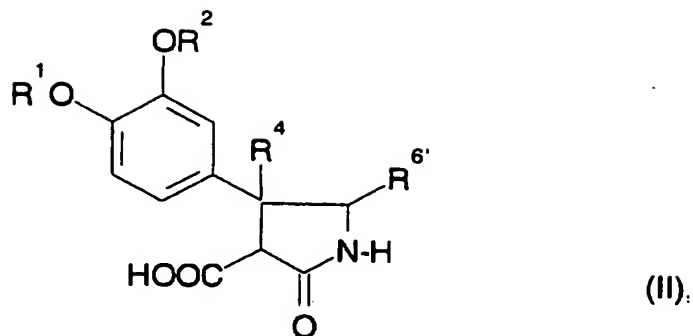
deren Isomere und Gemische derselben.

2.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I und pharmazeutisch anwendbare Träger.

3.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-a und I-b'

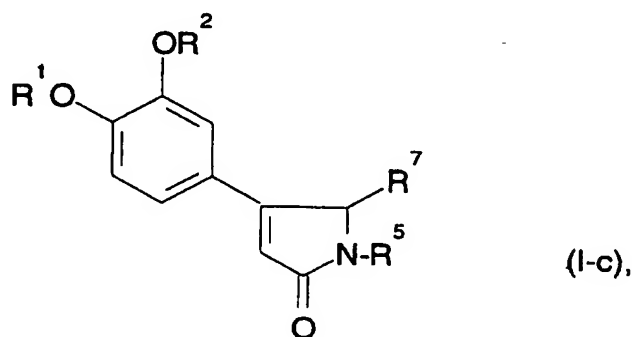


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die obige Bedeutung haben und  $R^{6'}$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

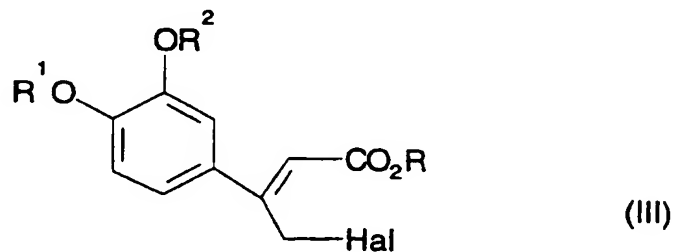


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die obige Bedeutung haben und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist, decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt, alkyliert, acyliert oder aryliert.

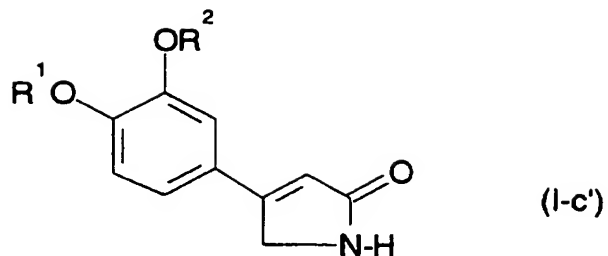
4.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-c



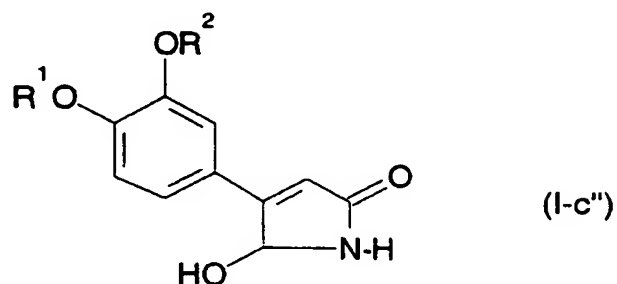
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> die obige Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III



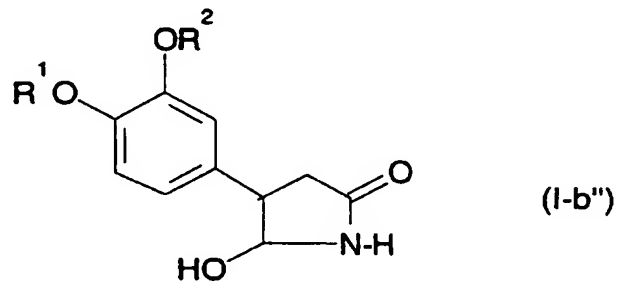
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, R C<sub>1-5</sub>-Alkyl und Hal Halogen bedeutet, mit Ammoniak cyclisiert zu einer Verbindung der Formel I-c'



und diese gewünschtenfalls anschließend hydroxyliert zu einer Verbindung der Formel I-c''

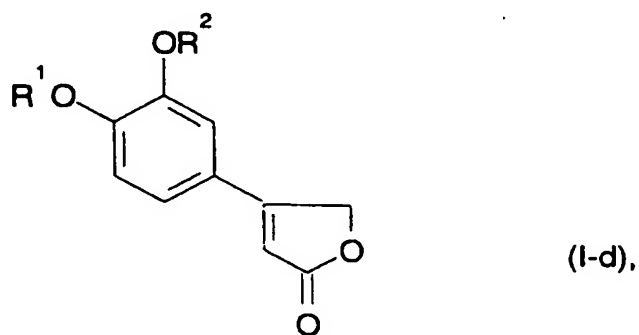


und diese anschließend gewünschtenfalls hydriert zu einer Verbindung der Formel I-b''



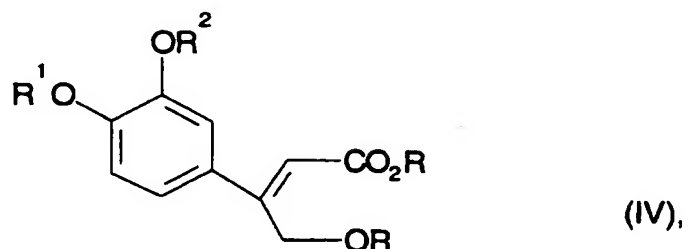
und gewünschtenfalls jeweils die Isomeren trennt, alkyliert, aryliert oder acyliert.

##### 5.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-d



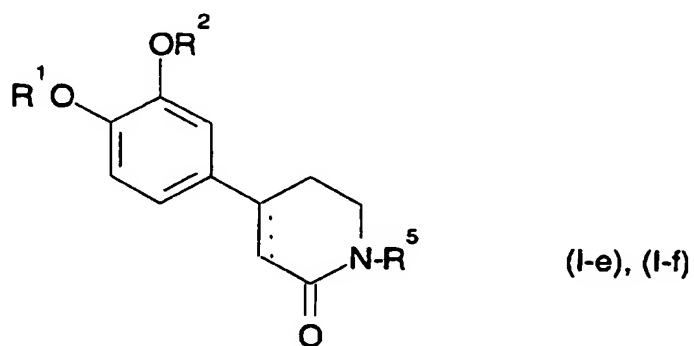


worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IV

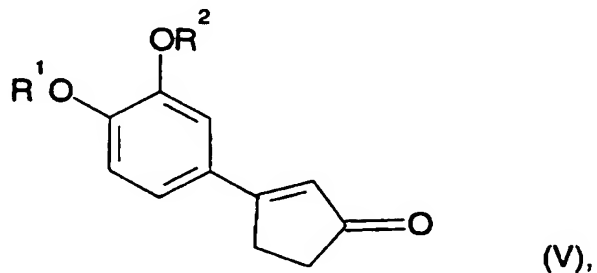


worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben und R jeweils  $C_{1-5}$ -Alkyl ist, intramolekular kondensiert und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt.

6.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I-e und I-f



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^5$  die obige Bedeutung haben und eine Doppel- oder Einfachbindung darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel V



worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, mit Hydroxylaminen zu einer Verbindung der Formel I-e umlagert und diese gewünschtenfalls anschließend hydriert zu einer Verbindung der Formel I-f oder die Isomeren trennt, alkyliert, aryliert oder acyliert.

7.) 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-methyl-pyrrolidin-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolin-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy- $\Delta^3$ -pyrrolidin-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-pyridin[1H]-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-pyridin[1H]-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-piperidin-2-on  
4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-pyrrolidin-2-on  
nach Anspruch 1.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PCT/DE 97/00058

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D207/26 C07D207/38 C07D307/58 C07D211/86 C07D211/76  
A61K31/40 A61K31/445 A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XENOBIOTICA (1993), 23(11), 1277-88, vol. 23, no. 11, 1993, pages 1277-1288, XP000675235 KRAUSE, W.; KUEHNE, G.: "Biotransformation of the antidepressant DL-rolipram. II. Metabolite" see figure 1	1,2,7
X	--- J. ORG. CHEM. (1993), 58(1), 36-42, XP000674332 MEYERS, A. I.; SNYDER, LAWRENCE: "The synthesis of arademic 4-substituted pyrrolidinones and" Compound 21, Page 39	1,2,7
A	US 5 459 151 A (L. J. LOMBARDO) 17 October 1995 see abstract --- -/-	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 1997

Date of mailing of the international search report

12.06.1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00058

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TETRAHEDRON (1978), 34(16), 2579-86, XP000674335 WIJNBERG, J. B. P. A.; SPECKAMP, W. N.: "Reactions with lead tetraacetate. Part 39. Total syntheses of" see figure 3 ---	1,2,7
X	SYNTHESIS (1975), (8), 496-9, XP000674331 SCHWENKER, G.; METZ, G.: "Reaction of arylacetonates with chloroacetamides" Compound 4c ---	1,2,7
X	BULL. SOC. CHIM. FR. (1971), (8), 2976-82, XP000674333 LANGLOIS, MICHEL; MAILLARD, JACQUES; LANNON, JACQUES; NGUYEN HIEU: "3-Arylpyrrolidines. I. Preparation of 4-aryl-2-pyrrolidones and" see table IIA ---	1,2,7
X	EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(2), 161-9, XP002032418 LANGLOIS, MICHEL; GUILLONNEAU, CLAUDE; VO VAN TRI; MAILLARD, JACQUES;: "Synthesis and antidepressant properties of 2-amino-4-phenyl-1-" see example 5J ---	1,2,7
A	US 4 193 926 A (R. SCHMIECHEN ET. AL.) 18 March 1980 see the whole document ---	1-7
X	J. MED. CHEM. (1993), 36(8), 1041-7 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1993, XP000674330 LAMPE, JOHN W. ET AL: "(Imidazolylphenyl)pyrrol-2-one inhibitors of cardiac cAMP phosphodiesterase" Compound 4 ---	1,2,7
A	J. MED. CHEM. (1995), 38(24), 4848-54 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1995, XP000674329 BRACKEEN, MARCUS F. ET AL: "Design and Synthesis of Conformationally Constrained Analogues of 4-(3-Butoxy-4-methoxybenzyl)imidazolidin-2 -one (Ro 20-1724) as Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase" see the whole document ---	1-7
	-/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00058

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PHARM. PHARMACOL. LETT. (1993), 3(1), 36-9            CODEN: PPLEE3,            1993, XP002032419            PALLAS, M. ET AL: "Chemical synthesis of            new pyridine derivatives acting as            inhibitors of phosphodiesterase"            see the whole document            -----</p>	1-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/DE 97/00058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5459151 A	17-10-95	AU 6712194 A CA 2161695 A EP 0696276 A JP 8509731 T WO 9425437 A	21-11-94 10-11-94 14-02-96 15-10-96 10-11-94
US 4193926 A	18-03-80	DE 2413935 A AT 367077 A,B AT 347931 B AT 347932 B AU 7931075 A BE 826923 A CA 1069517 A CH 621338 A FR 2264531 A GB 1498705 A JP 1286548 C JP 50157360 A JP 60011028 B NL 7503367 A SE 402010 B SE 7503157 A US 4012495 A	16-10-75 15-06-78 25-01-79 25-01-79 23-09-76 22-09-75 08-01-80 30-01-81 17-10-75 25-01-78 31-10-85 19-12-75 22-03-85 23-09-75 12-06-78 28-11-75 15-03-77

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00058

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 C07D207/26 C07D207/38 C07D307/58 C07D211/86 C07D211/76  
 A61K31/40 A61K31/445 A61K31/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	XENOBIOTICA (1993), 23(11), 1277-88, Bd. 23, Nr. 11, 1993, Seiten 1277-1288, XP000675235 KRAUSE, W.; KUEHNE, G.: "Biotransformation of the antidepressant DL-rolipram. II. Metabolite" siehe Abbildung 1	1,2,7
X	J. ORG. CHEM. (1993), 58(1), 36-42, XP000674332 MEYERS, A. I.; SNYDER, LAWRENCE: "The synthesis of aracemic 4-substituted pyrrolidinones and" Verbindung 21, Seite 39	1,2,7
A	US 5 459 151 A (L. J. LOMBARDO) 17. Oktober 1995 siehe Zusammenfassung	1-7
-/-		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Juni 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12.06.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kissler, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00058

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TETRAHEDRON (1978), 34(16), 2579-86, XP000674335 WIJNBERG, J. B. P. A.; SPECKAMP, W. N.: "Reactions with lead tetraacetate. Part 39. Total syntheses of" siehe Abbildung 3 ---	1,2,7
X	SYNTHESIS (1975), (8), 496-9, XP000674331 SCHWENKER, G.; METZ, G.: "Reaction of arylacetoncs with chloroacetamides" Verbindung 4c ---	1,2,7
X	BULL. SOC. CHIM. FR. (1971), (8), 2976-82, XP000674333 LANGLOIS, MICHEL; MAILLARD, JACQUES; LANNON, JACQUES; NGUYEN HIEU: "3-Arylpyrrolidines. I. Preparation of 4-aryl-2-pyrrolidones and" siehe Tabelle IIA ---	1,2,7
X	EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(2), 161-9, XP002032418 LANGLOIS, MICHEL; GUILLONNEAU, CLAUDE; VO VAN TRI; MAILLARD, JACQUES;: "Synthesis and antidepressant properties of 2-amino-4-phenyl-1-" siehe Beispiel 5J ---	1,2,7
A	US 4 193 926 A (R. SCHMIECHEN ET. AL.) 18.März 1980 siehe das ganze Dokument ---	1-7
X	J. MED. CHEM. (1993), 36(8), 1041-7 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1993, XP000674330 LAMPE, JOHN W. ET AL: "(Imidazolylphenyl)pyrrol-2-one inhibitors of cardiac cAMP phosphodiesterase" Verbindung 4 ---	1,2,7
A	J. MED. CHEM. (1995), 38(24), 4848-54 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, 1995, XP000674329 BRACKEEN, MARCUS F. ET AL: "Design and Synthesis of Conformationally Constrained Analogcs of 4-(3-Butoxy-4-methoxybenzyl)imidazolidin-2 -one (Ro 20-1724) as Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase" siehe das ganze Dokument ---	1-7
	---	

-/--



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00058

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PHARM. PHARMACOL. LETT. (1993), 3(1), 36-9            CODEN: PPLEE3,            1993, XP002032419            PALLAS, M. ET AL: "Chemical synthesis of            new pyridine derivatives acting as            inhibitors of phosphodiesterase"            siehe das ganze Dokument            -----</p>	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00058

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5459151 A	17-10-95	AU 6712194 A	21-11-94
		CA 2161695 A	10-11-94
		EP 0696276 A	14-02-96
		JP 8509731 T	15-10-96
		WO 9425437 A	10-11-94
-----			
US 4193926 A	18-03-80	DE 2413935 A	16-10-75
		AT 367077 A,B	15-06-78
		AT 347931 B	25-01-79
		AT 347932 B	25-01-79
		AU 7931075 A	23-09-76
		BE 826923 A	22-09-75
		CA 1069517 A	08-01-80
		CH 621338 A	30-01-81
		FR 2264531 A	17-10-75
		GB 1498705 A	25-01-78
		JP 1286548 C	31-10-85
		JP 50157360 A	19-12-75
		JP 60011028 B	22-03-85
		NL 7503367 A	23-09-75
		SE 402010 B	12-06-78
		SE 7503157 A	28-11-75
		US 4012495 A	15-03-77
-----			